

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

EP00/5835

*[Handwritten signature]*

4

01 AUG 2000

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99112256.5

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts:  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

*[Handwritten signature: I.L.C. Hatten]*

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN  
THE HAGUE, 12/04/00  
LA HAYE, LE





Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung  
Sheet 2 of the certificate  
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:  
Application no.: 99112256.5  
Demande n°:

Anmeldetag:  
Date of filing: 25/06/99  
Date de dépôt:

Anmelder:  
Applicant(s):  
Demandeur(s):  
Novartis AG  
4058 Basel  
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:  
Title of the invention:  
Titre de l'invention:  
UV-Beleuchtungsvorrichtung

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:  
State:  
Pays:

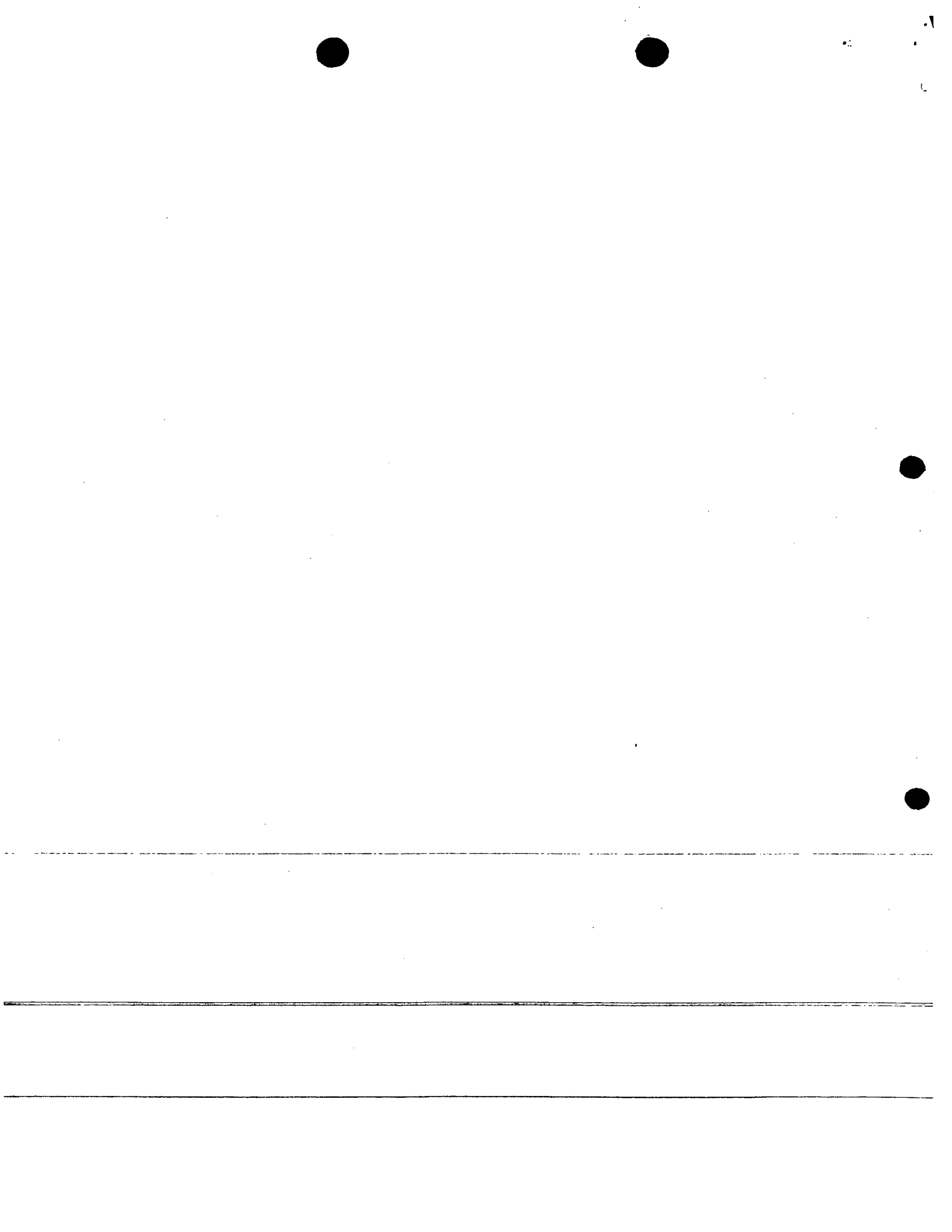
Tag:  
Date:  
Date:

Aktenzeichen:  
File no.  
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:  
International Patent classification:  
Classification internationale des brevets:  
B29D11/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:  
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE  
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:  
Remarks:  
Remarques:



## UV-Beleuchtungsvorrichtung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Vernetzen eines biokompatiblen, polymerisierbaren Materials zur Herstellung eines ophthalmischen Formkörpers, insbesondere einer ophthalmischen Linse, speziell einer Kontaktlinse.

Kontaktlinsen, die in grossen Stückzahlen wirtschaftlich hergestellt werden sollen, werden bevorzugt nach dem sogenannten Mould- bzw. Full-Mould-Verfahren gefertigt. Bei diesen Verfahren werden die Linsen zwischen zwei Formhälften (Moulds) in ihrer endgültigen Formgebung hergestellt, so dass weder eine nachträgliche Bearbeitung der Oberflächen der Linsen noch eine Bearbeitung des Randes erforderlich ist. Mould-Verfahren sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO 87/04390 oder in der EP-A 0 367 513 beschrieben.

Die auf diese Weise hergestellten Kontaktlinsen sind mechanisch wenig stabile Formteile mit einem Wassergehalt von über 60 Gew.%. Nach ihrer Fertigstellung wird die Linse noch messtechnisch kontrolliert, dann verpackt und einer Hitzesterilisation bei 121 °C in einem Autoklaven unterworfen.

Bei diesen bekannten Mould-Verfahren wird die Geometrie der herzustellenden Kontaktlinse durch die Formkavität festgelegt. Der Kontaktlinsenrand wird ebenfalls durch die üblicherweise aus zwei Formhälften bestehende Form gebildet. Die Geometrie des Randes wird durch die Kontur der beiden Formhälften in dem Bereich festgelegt, in dem sie sich berühren.

Zur Herstellung einer Kontaktlinse wird zunächst in die weibliche Formhälfte eine bestimmte Menge des fliessfähigen Ausgangsmaterials eingebracht. Danach wird die Form durch Aufsetzen der männlichen Formhälfte geschlossen. Üblicherweise wird das Ausgangsmaterial etwas überdosiert, so dass die überschüssige Menge beim Schliessen der Form in einen an die Formkavität nach aussen angrenzenden Überlaufraum verdrängt wird. Die anschliessende Polymerisation bzw. Vernetzung des Ausgangsmaterials erfolgt durch Bestrahlung mit UV-Licht bzw. durch Wärmeeinwirkung oder eine andere nicht-thermische Methode.

25-06-1999

EP99112256.5

SPEC

Case CLV 301010P1CVE 64

- 2 -

In der US-A-5,508,317 ist ein neues Kontaktlinsenmaterial beschrieben, das eine wichtige Verbesserung in der Chemie von polymerisierbaren Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Kontaktlinsen darstellt. Das Patent offenbart eine wasserlösliche Zusammensetzung eines Präpolymers, das in die Formkavität eingefüllt und anschliessend photochemisch vernetzt wird. Da das Präpolymer mehrere vernetzbare Gruppen trägt, zeichnet sich die Vernetzung durch eine hohe Qualität aus, so dass innerhalb weniger Sekunden eine fertige Linse von optischer Güte hergestellt werden kann, ohne dass nachfolgende Extraktions- oder Nachbearbeitungsschritte erforderlich wären. Durch die in dem Patent vorgestellte verbesserte Chemie des Ausgangsmaterials können Kontaktlinsen zu erheblich niedrigeren Kosten hergestellt werden, so dass hierdurch die Herstellung von Einmal-Tragelinsen ermöglicht wird.

In der EP-A-0 637 490 ist ein Verfahren beschrieben, durch das eine weitere Verbesserung des Herstellungsprozesses von Kontaktlinsen mit dem in der US-A-5,508,317 beschriebenen Präpolymer erreicht werden kann. Das Material wird hierbei in eine aus zwei Hälften bestehende Form eingefüllt, wobei die beiden Formhälften sich nicht berühren, sondern ein dünner, ringförmig ausgebildeter Spalt zwischen ihnen angeordnet ist. Der Spalt steht in Verbindung mit der Formkavität, so dass überschüssiges Linsenmaterial in den Spalt abfließen kann. Anstelle von nur einmal verwendbaren Polypropylen-Formen können wiederverwendbare Quarz/Glas-Formen eingesetzt werden, da diese nach der Herstellung einer Linse aufgrund der wasserlöslichen Basischemie schnell und effektiv mit Wasser von dem nicht vernetzten Präpolymer und anderen Rückständen gereinigt und mit Luft getrocknet werden können. Hierdurch kann insbesondere auch eine hohe Linsenformungspräzision erreicht werden. Die Vernetzung des Präpolymers erfolgt durch Bestrahlung, insbesondere mit UV-Licht, wobei eine Begrenzung der Bestrahlung auf die Formkavität durch eine Chrommaske erreicht wird. Somit wird nur das sich in der Formkavität befindende Material vernetzt, so dass eine hohe Reproduzierbarkeit der Randformung der Linse ohne Formschluss zweier Formhälften aus Polypropylen erreicht werden kann. Die nicht-vernetzte, abgeschattete Präpolymer-Lösung kann mit Wasser leicht von der formfesten, vernetzten Linse abgewaschen werden.

Allerdings treten bei der Bestrahlung mit herkömmlichen UV-Lampen häufig Probleme bezüglich der Homogenität der Bestrahlung auf, insbesondere bei der Verwendung von



- 3 -

Glasgussformen. Aufgrund einer nicht gleichmässigen Ausleuchtung der Formkavität kann der Formkörper einen unterschiedlichen Vernetzungsgrad aufweisen, was sich negativ auf seine Formstabilität auswirkt. Insbesondere die Randbereiche sind häufig nicht genügend polymerisiert, so dass die Begrenzung des Formkörpers nicht klar definiert ist.

Die Erfindung befasst sich mit dem Problem, das Vernetzungsverfahren für ophthalmische Formkörper aus biokompatiblen polymerisierbaren Materialien, insbesondere für Kontaktlinsen weiter zu verbessern, um eine gleichbleibende Qualität der Formkörper zu gewährleisten.

Die Erfindung löst die Aufgabe mit den im Anspruch 1 angegebenen Merkmalen. Hinsichtlich weiterer wesentlicher Ausgestaltungen des erfindungsgemässen Verfahrens und der erfindungsgemässen Vorrichtung wird auf die abhängigen Ansprüche verwiesen.

Durch die Einkoppelung des UV-Lichts in die Formkavität mittels Lichtleitern ist eine homogene Ausleuchtung bei hoher Bestrahlungsintensität der Formkavität gewährleistet. Durch die Ankopplung einer Vielzahl von Lichtleitern an einen UV-Strahler kann ein UV-Strahler für die Vernetzung einer Vielzahl von Gussformen eingesetzt werden, wodurch auf effiziente Weise eine sehr hohe Beleuchtungsintensität erreicht werden kann, die eine sehr schnelle Polymerisation des eingefüllten Formkörpermaterials ermöglicht.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung und der Zeichnung. In der Zeichnung zeigen:

Fig.1 eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels einer UV-Beleuchtungsvorrichtung gemäss der Erfindung;

Fig.2 eine schematische Darstellung der Einkopplung des UV-Lichtes in einen Lichtleiter;

Fig. 3 eine schematische Darstellung der Belichtung einer Gussform mit einem Lichtleiter.

Die in Fig. 1 schematisch dargestellte UV-Beleuchtungsanordnung 1 ist vorzugsweise in einem hier nicht näher dargestellten Gehäuse untergebracht und besteht aus einem UV-Strahler 2 und mehreren, vorteilhafterweise 5 bis 50, vorzugsweise 10 – 30 Lichtleitern 3, die den UV-Strahler 2 umgeben und jeweils mittels einer Halterung 4 fixiert sind. Bei dem UV-Strahler 2 handelt es sich zweckmässigerweise um einen Quecksilberstrahler, insbesondere um einen dotierten Mitteldruck-Quecksilberstrahler, wobei beispielsweise ein Mitteldruckstrahler HPA 2020 der Firma Philips oder ein vergleichbarer Mitteldruckstrahler der Fa. Heraeus verwendet werden kann. Die Lichtleiter 3 haben zweckmässigerweise eine Länge von 0,3 bis 2 m und sind vorteilhafterweise als Flüssigkeitslichtleiter ausgebildet, da diese besonders gut für die Transmission von UV-Licht geeignet sind. Flüssigkeitslichtleiter zeichnen sich durch eine hohe UV-Transmission, eine im Vergleich zu Quarzfaserbündeln homogenere Intensitätsverteilung des austretenden Lichtstrahls sowie eine höhere nutzbare Querschnittsfläche bei gleichem Durchmesser aus. Der UV-Strahler 2 kann zweckmässigerweise auf einen Schnellwechsel-Schlitten montiert werden, um einen leichten Austausch des Strahlers 2 zu ermöglichen. Das Emissionsspektrum der UV-Lampe 2 weist vorteilhafterweise eine hohe UV-Intensität im Wellenlängenbereich 280 – 360 nm auf, da in diesem Bereich verschiedenartige im Linsenmaterial verwendbare Photoinitiatoren aktiviert werden können, beispielsweise Irgacure 2050. Insbesondere durch eine radiale Anordnung der Lichtleiter 3 bezogen auf die Längsachse des UV-Strahlers 2 kann ein hoher Anteil der von dem UV-Strahler 2 ausgehenden Strahlung in die Lichtleiter 3 eingekoppelt und damit für die Vernetzung genutzt werden. Die Zahl der maximal verwendbaren Lichtleiter ergibt sich aus dem Durchmesser des UV-Strahlers 2 und dem Abstand zum UV-Strahler. Des weiteren ist vorteilhafterweise ein Sensor 5 zur Messung der UV-Strahlungsintensität vorgesehen, der in der Nähe des UV-Strahlers 2 positioniert ist. Das Messergebnis wird an eine Regeleinheit 6 weitergeleitet, die die gemessene Strahlungsintensität mit einem Sollwert vergleicht und durch Regelung die Stromstärke I konstant hält. Darüber hinaus ist zur Kühlung des UV-Strahlers 2 ein Kühlluftstrom 7 vorgesehen, der durch eine geeignete Konstruktion des Gehäuses von den kalten über die heißen Bauteile geleitet wird. Über eine Temperaturmessung in dem Gehäuseinneren mittels eines oder mehrerer Temperatursensoren 8 wird der Luftstrom geregelt. Durch den Kühlluftstrom wird sichergestellt, dass die UV-Lampe 2 bei optimaler Temperatur brennt und die Bauteile im Lampengehäuse nicht überhitzt werden. Es werden somit gleichbleibende

Betriebsbedingungen gewährleistet, die darüber hinaus die Lebensdauer des UV-Strahlers 2 verlängern.

Die Einkopplung des UV-Lichtes in den Lichtleiter 3 ist detaillierter in Fig. 2 veranschaulicht. Um eine hohe Strahlungsintensität in den Lichtleiter einzukoppeln, ist ein minimaler Abstand, vorteilhafterweise ca. 1 mm, zum UV-Strahler erforderlich. Da die Oberfläche des UV-Strahlers eine Temperatur von über 800 °C erreicht, ist daher die direkte Einkopplung in einen Flüssigkeitslichtleiter wegen seiner Temperaturempfindlichkeit nicht möglich. Daher wird das vom UV-Strahler ausgehende Licht zunächst in einen Quarzstab 9 eingekoppelt, dessen Durchmesser auf den des Lichtleiters 3 abgestimmt ist. Die Länge des Quarzstabes 9 richtet sich nach der Wirksamkeit der durch den Luftstrom erzeugten Kühlung. In erster Näherung hat die Länge des Quarzstabes 9 keinen Einfluß auf die in den Lichtleiter 3 einkoppelbare Lichtintensität. Je nach Lampendesign liegt die Länge des Quarzstabes 9 vorteilhafterweise zwischen 50 und 120 mm. Zwischen dem UV-Strahler 2 abgewandten Ende des Quarzstabes 9 und der Lichtleitereintrittsfläche 30 ist vorteilhafterweise ein Kantenfilter 10 vorgesehen, der die kurzwellige UV-Strahlung < 280 nm ausblendet, da diese eine schnellere Alterung der Lichtleiter 3 verursacht. Der Kantenfilter verhindert darüber hinaus einen Polymerabbau des Linienmaterials. Zweckmässigerweise handelt es sich bei dem Kantenfilter 10 um einen WG 305 oder 295 Filter der Fa. Schott. Des weiteren ist eine Blende 11 vorgesehen, die zwischen dem Kantenfilter 10 und der Lichtleitereintrittsfläche 30 positioniert ist. Durch Einstellung der Öffnung 12 der Blende 11 kann die in den Lichtleiter 3 eintretende Strahlungsintensität reguliert werden. Zur Regelung der eingekoppelten Lichtintensität kann darüber hinaus auch der Abstand zwischen der Lichtleitereintrittsfläche 30 und dem Quarzstab 9 verändert werden. Bei einer gewünschten hohen UV-Intensität sollte der Abstand aber möglichst klein sein. Es kann insbesondere vorgesehen sein, die Blendenöffnung 12 über einen Schrittmotor 13, der insbesondere mittels einer flexiblen Kupplung 14 mit der Blende 11 verbunden ist, anzusteuern, wobei die Einstellung der Blendenöffnung 12 über die Messung der Lichtintensität mittels einer geeigneten UV-Messung 15 am Lichtaustritt geregelt werden kann. Insbesondere sollte vorgesehen sein, dass die Blende 11 eines jeden Lichtleiters 3 individuell einstellbar ist. Neben einer schrittmotorgesteuerten Lösung kann auch vorgesehen sein, die Blenden 11 jeweils manuell zu steuern. Die Lichtleiter 3 führen aus dem Gehäuse heraus und sind jeweils über einer Gussform angeordnet.

- 6 -

In Fig. 3 ist die Belichtung einer Gussform 17, die aus einer unteren Gussformhälfte 18 und einer oberen Gussformhälfte 19 besteht, veranschaulicht. Zwischen dem Ende eines Lichtleiters 3 und der oberen Gussformhälfte 19 ist vorzugsweise ein UV-Kondensor 20, deraus vergüteten Quarzlinsen besteht, angeordnet. Der Kondensor 20 dient zur Bündelung des austretenden Lichtstrahls. Seine Optik ist auf die Geometrie der Gußform abgestimmt. Um eine Kontaktlinse herzustellen, die durchgehend polymerisiert ist sowie eine gute Randqualität aufweist, sind die Abstände zwischen dem Ende des Lichtleiters 3 und dem Kondensor 20 sowie zwischen dem Kondensor 20 und der oberen Gussformhälfte 19 entscheidend. Des weiteren muss für den optischen Strahlengang gegebenenfalls noch eine sich in der oberen Gussformhälfte 19 befindende Blende berücksichtigt werden. Wird der Abstand zwischen dem Kondensor 20 und der Gussform 17 vergrößert, so verringert sich die Strahlungsintensität. Dies führt zu einer verlangsamten Polymerisation des Linsenmaterials. Ist jedoch bei konstanter Belichtungszeit die Bestrahlungsintensität zu hoch, so werden die Kontaktlinsen spröde und die Randqualität der Kontaktlinse verschlechtert sich. Über die Wahl des Abstandes zwischen Kondensor 20 und oberer Gussform 19 muss eine optimale Einstellung gefunden werden, die auch von der Geometrie der oberen Gussformhälfte abhängt. Zweckmässigerweise liegt dieser Abstand zwischen 30 bis 5 mm.

Die Erfindung ermöglicht somit durch die Einkoppelung des UV-Lichts in die Formkaviät mittels Lichtleitern eine homogene Ausleuchtung der Formkavität. Durch die Ankopplung einer Vielzahl von Lichtleitern an einen UV-Strahler kann auf effiziente Weise eine sehr hohe und gleichmässige Beleuchtungsintensität erreicht werden, so dass eine sehr schnelle Polymerisation des eingefüllten Formkörpermaterials ermöglicht ist.

## Ansprüche

1. UV-Beleuchtungsanordnung zur Vernetzung von biokompatiblen, polymerisierbarem Material zur Herstellung eines ophthalmischen Formkörpers, insbesondere einer ophthalmischen Linse, speziell einer Kontaktlinse, der durch Vernetzung mit UV-Licht in einer aus zwei Gussformhälften bestehenden Gussform hergestellt wird, **gekennzeichnet durch** ein oder mehreren UV-Lampen, die jeweils von mehreren Lichtleitern umgeben sind, wobei die Lichtleiter das von der UV-Lampe ausgehende Licht an ein oder mehrere Gussformen weiterleiten.
2. UV-Beleuchtungsanordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass jeweils ein Lichtleiter mit einer Gussform verbunden ist.
3. UV-Beleuchtungsanordnung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der UV-Lampe um einen Quecksilberstrahler handelt.
4. UV-Beleuchtungsanordnung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der UV-Lampe um einen dotierten Quecksilberstrahler handelt.
5. UV-Beleuchtungsanordnung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Lichtleitern um Flüssigkeitslichtleiter handelt.
6. UV-Beleuchtungsanordnung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Emissionsspektrum des UV-Strahlers eine hohe UV-Intensität bei 280 - 360 nm zeigt.
7. UV-Beleuchtungsanordnung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass ein Sensor zur Messung der Strahlungsintensität der UV-Lampe vorgesehen ist, der mit einer Regeleinheit zur Regelung der UV-Strahlung verbunden ist.
8. UV-Beleuchtungsanordnung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass eine Messvorrichtung zur Messung der austretenden UV-Strahlungsintensität vorgesehen ist.

9. UV-Beleuchtungsanordnung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass zur Einkopplung der UV-Strahlung jeweils ein Quarzstab zwischen der UV-Lampe und der Lichteintrittsfläche des Lichtleiters vorgesehen ist.

10. UV-Beleuchtungsanordnung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen dem Quarzstab und dem Lichtleiter jeweils ein Kantenfilter zur Absorption kurzwelliger UV-Strahlung vorgesehen ist.

11. UV-Beleuchtungsanordnung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Kantenfilter ein WG 305 vorgesehen ist.

12. UV-Beleuchtungsanordnung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen dem Lichtleiter und der UV-Lampe eine Blende vorgesehen ist.

13. UV-Beleuchtungsanordnung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Blendenöffnung der Blende mittels eines Schrittmotors verstellbar ist.

14. UV-Messvorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Blendenöffnung der Blende entsprechend der gemessenen austretenden UV-Strahlungsintensität geregelt wird.

15. UV-Beleuchtungsanordnung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen dem Lichtleiter und der Gussformhälfte ein UV-Kondensor angebracht ist.

16. UV-Beleuchtungsanordnung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtleiter bezogen auf eine Längsachse des UV-Strahlers radial um den UV-Strahler angeordnet sind.

### Zusammenfassung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Vernetzen eines biokompatiblen, polymerisierbaren Materials zur Herstellung eines ophthalmischen Formkörpers, insbesondere eine ophthalmische Linse, speziell einer Kontaktlinse. Die Erfindung befasst sich mit dem Problem, das Vernetzungsverfahren für ophthalmische Formkörper aus biokompatiblen polymerisierbaren Materialien, insbesondere für Kontaktlinsen weiter zu verbessern, um eine gleichbleibende Qualität der Formkörper zu gewährleisten. Diese Aufgabe wird durch die Einkoppelung des UV-Lichts in die Formkavität mittels Lichtleitern gelöst, wodurch eine homogene Ausleuchtung der Formkavität gewährleistet ist. Durch die Ankopplung einer Vielzahl von Lichtleitern an einen UV-Strahler kann ein UV-Strahler für die Vernetzung einer Vielzahl von Gussformen eingesetzt werden, so dass auf effiziente Weise eine sehr hohe Beleuchtungsintensität erreicht werden kann, die eine sehr schnelle Polymerisation des eingefüllten Formkörpermaterials ermöglicht.

EP99112256.5

SPEC

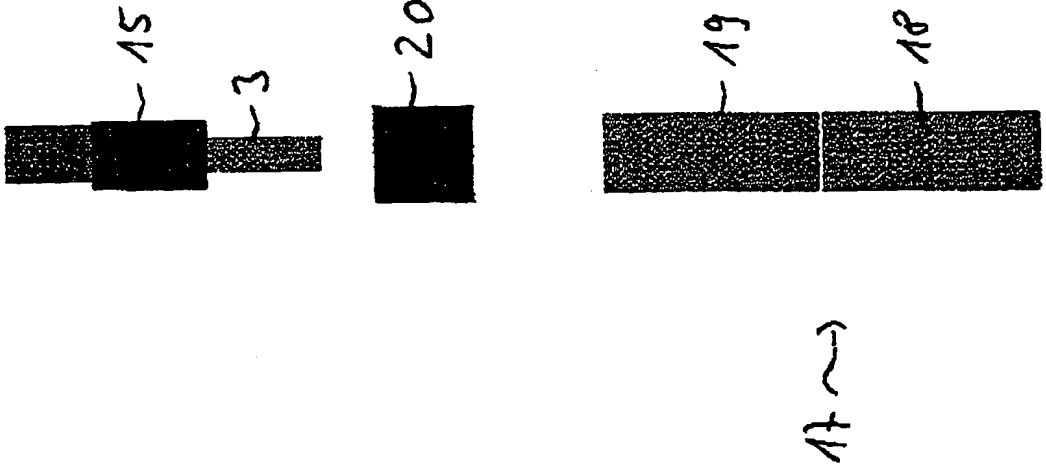


Fig. 3



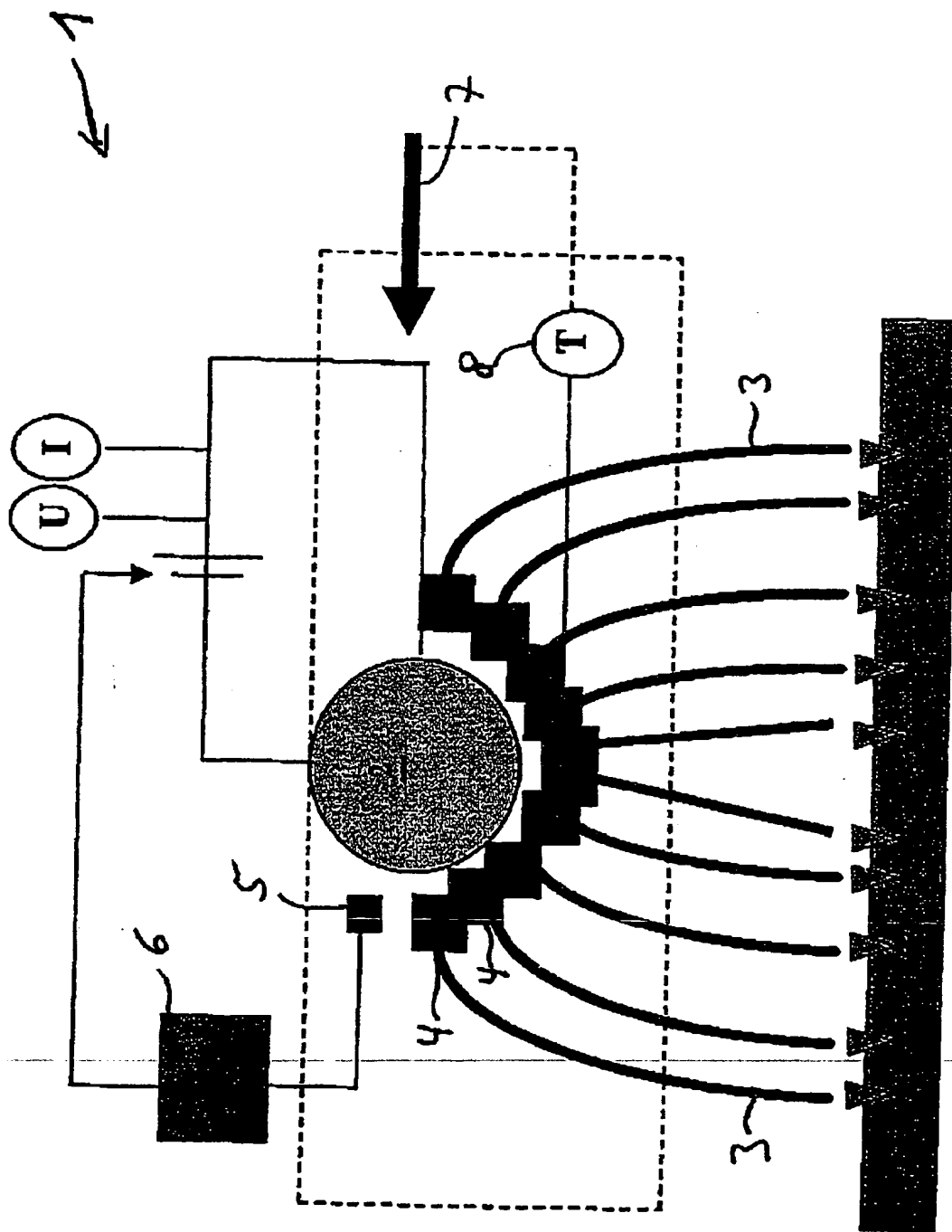


Fig. 1

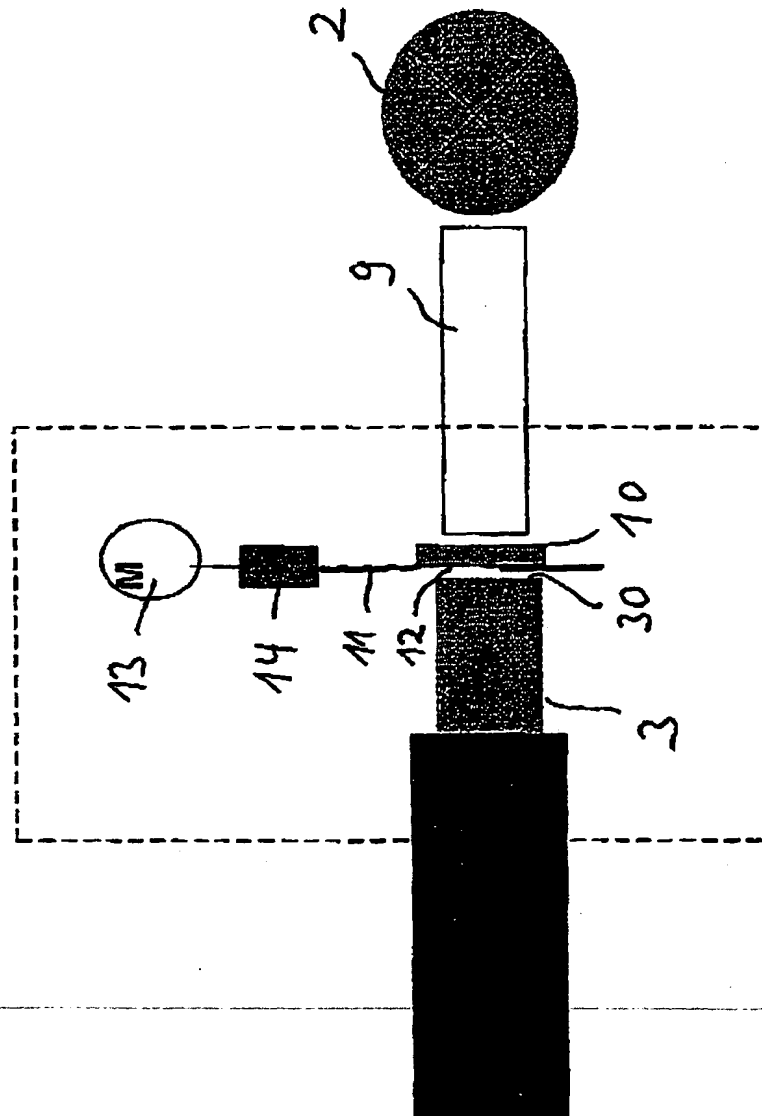


Fig. 2